EXERCICE N° 26 : **Primum non nocere**

La *dronédarone* (Multaq°) est un antiarythmique pharmacologiquement proche de l'*amiodarone*. Elle est autorisée dans l'Union européenne, pour prévenir les récidives ou ralentir le rythme ventriculaire chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (une analyse complète de son dossier d'évaluation clinique se trouve dans ce numéro pages 90-94). Son dossier d'évaluation clinique comporte notamment un essai arrêté prématurément, dont le compte rendu est publié. Pour vous entraîner à la lecture critique de ce type de document, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits de ce compte rendu, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure

Atrial and ventricular arrhythmias contribute to the morbidity and mortality associated with heart failure. Class III antiarrhythmic agents reduce the likelihood of the development of atrial fibrillation in patients with heart failure and also increase the rate of conversion from atrial fibrillation to sinus rhythm, which may reduce the risk of acute decompensation. In a previous randomized trial involving patients with heart failure, use of one agent in this class, dofetilide, was associated with fewer hospitalizations for worsening heart failure.
Ventricular arrhythmias are also common in patients with heart failure and reduced systolic function and frequently lead to sudden death. Class III antiarrhythmic drugs reduce the occurrence of these arrhythmias, and although these agents should, at least in theory, also reduce the risk of sudden death, this benefit has not been observed. The reasons for this finding are uncertain, but proarrhythmic effects and other toxicity may be important contributing factors. Notably, of the drugs that are currently recommended for the treatment of ventricular arrhythmias, amiodarone is associated with serious noncardiac adverse effects, and both amiodarone and, in particular, dofetilide increase the risk of torsades de pointes.
Dronedarone is a multichannel blocker with electrophysiological properties similar to those of amiodarone; it was developed for the treatment of atrial fibrillation. The drug has very little effect on the QT interval, and proarrhythmia has not been observed. Among patients with persistent atrial fibrillation, dronedarone has been shown to reduce the risk of recurrent atrial fibrillation after cardioversion by 25%, as compared with placebo. Given these properties, we anticipated that dronaderone would reduce the rate of hospitalization due to heart failure and possibly also reduce mortality by reducing the incidence of death due to arrhythmia. We

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

Mortalité accrue après traitement par la dronédarone pour insuffisance cardiaque sévère

Les arythmies auriculaires et ventriculaires contribuent à la morbidité et à la mortalité associées à l'insuffisance cardiaque. Les antiarythmiques de classe III réduisent le risque de survenue d'une fibrillation auriculaire chez des patients ayant une insuffisance cardiaque et augmentent aussi le taux de retour d'une fibrillation auriculaire au rythme sinusal, ce qui peut réduire le risque de décompensation aiguë. Dans un essai randomisé antérieur mené chez des patients insuffisants cardiaques, l'utilisation d'un des agents de cette classe, le dofétilide, a été associée à une diminution des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.
Les arythmies ventriculaires sont fréquentes aussi chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à fonction systolique diminuée, et elles conduisent fréquemment à une mort subite. Les antiarythmiques de classe III réduisent la survenue de ces arythmies et, bien que ces agents devraient, au moins en théorie, aussi réduire le risque de mort subite, ce bénéfice n'a pas été observé. Les raisons de ce constat sont incertaines, mais des effets proarythmiques et d'autres effets indésirables pourraient être des facteurs contributifs importants. En particulier, parmi les médicaments actuellement recommandés pour le traitement des arythmies ventriculaires, l'amiodarone est associée à des effets indésirables non cardiaques graves ; et l'amiodarone et, surtout, le dofétilide augmentent tous les deux le risque de torsades de pointes.
La dronédarone bloque de multiples canaux ioniques avec des propriétés électrophysiologiques similaires à celles de l'amiodarone ; elle a été développée pour le traitement de la fibrillation auriculaire. Ce médicament a très peu d'effet sur l'intervalle QT et il n'a pas été observé d'effets proarythmiques. Parmi des patients ayant une fibrillation auriculaire persistante, il a été mon-

Téléchargé sur prescrire.org le 05/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 26 : **Primum non nocere**

tested this hypothesis in the Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate to Severe CHF Evaluating Morbidity Decrease (ANDROMEDA) study.

METHODS
PATIENTS
We screened for entry into the study consecutive patients 18 years of age or older who were hospitalized with new or worsening heart failure and who had had at least one episode of shortness of breath on minimal exertion or at rest (New York Heart Association [NYHA] functional class III or IV) or paroxysmal nocturnal dyspnea within the month before admission. At screening, an echocardiogram was recorded on videotape and was evaluated in a central laboratory within one working day. Wall-motion index was measured as described previously, with use of a 16-segment model of the left ventricle. Patients were eligible for the study if they had a wall-motion index of no more than 1.2 (approximating an ejection fraction of no more than 35%) and provided written informed consent. Exclusion criteria were acute myocardial infarction within 7 days before screening; a heart rate of less than 50 beats per minute; a PR interval longer than 0.28 second; sinoatrial block or second- or third-degree atrioventricular block that was not treated with a pacemaker; a history of torsades de pointes; a corrected QT interval (calculated with Bazett's formula as the QT interval divided by the square root of the RR interval in seconds) exceeding 500 msec; a serum potassium level of less than 3.5 mmol per liter; use of class I or III antiarrhythmic drugs, drugs known to cause torsades de pointes (…).

DESIGN AND ORGANIZATION OF THE STUDY
The study was designed as a double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group trial comparing treatment with 400 mg of dronedarone twice daily with administration of matching placebo. The trial was conducted at 72 hospitals in Denmark, Sweden, Norway, Poland, the Netherlands, and Hungary.
The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki II and the Guideline for Good Clinical Practice of the European Union. The study was led by a steering committee, and the ethics committee of each participating center or region approved the protocol. A treatment-blinded critical events committee clas-

tré que la dronédarone réduit de 25 % le risque de récidive de la fibrillation auriculaire après cardioversion, par rapport au placebo. Étant donné ces propriétés, nous avons prévu que la dronédarone réduirait le taux d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et pourrait aussi réduire la mortalité en diminuant l'incidence des décès dus à l'arythmie. Nous avons testé cette hypothèse dans l'essai "Antiarrhythmic trial with Dronedarone in Moderate to severe CHF Evaluating Morbidity Decrease (ANDROMEDA)".

MÉTHODES
PATIENTS
Pour les inclure dans l'essai, nous avons sélectionné des patients vus de manière consécutive, âgés d'au moins 18 ans, hospitalisés pour une insuffisance cardiaque nouvellement diagnostiquée ou s'aggravant et qui avaient eu au moins un épisode d'essoufflement au repos ou lors d'un exercice minime (stade III ou IV de la classification fonctionnelle de la New York Heart Association [NYHA]) ou une dyspnée paroxystique nocturne dans le mois précédant l'admission. Lors de la sélection, une échocardiographie a été enregistrée sur bande vidéo et analysée par un laboratoire central, dans un délai d'un jour ouvré. L'indice de mobilité pariétale a été mesuré comme il a été décrit précédemment, en utilisant un modèle à 16 segments du ventricule gauche. Les patients étaient admissibles pour l'essai s'ils avaient un indice ne dépassant pas 1,2 (approximativement une fonction d'éjection ne dépassant pas 35 %) et s'ils donnaient par écrit un consentement éclairé. Les critères d'exclusion étaient la survenue d'un infarctus du myocarde dans les 7 jours précédant la sélection ; un rythme cardiaque inférieur à 50 battements par minute ; un intervalle PR supérieur à 0,28 seconde ; un bloc sino auriculaire ou un bloc auriculoventriculaire du second ou du troisième degré non traités par stimulateur ; des antécédents de torsades de pointes ; un intervalle QT corrigé (calculé par la formule de Bazett : l'intervalle QT divisé par la racine carrée de l'intervalle RR exprimé en seconde) excédant 500 msec ; une kaliémie inférieure à 3,5 mmol/litre ; l'utilisation d'antiarythmiques de classe I ou III, des médicaments connus pour provoquer des torsades de pointes (…).

PLAN ET ORGANISATION DE L'ESSAI
L'essai a été conçu comme un essai randomisé versus placebo, en double aveugle et groupes parallèles comparant un traitement avec 400 mg de dronédarone 2 fois par jour avec l'administration d'un placebo d'aspect identique. L'essai a été conduit dans 72 hôpitaux au Danemark, en Suède, en Norvège, en Pologne, aux Pays-Bas et en Hongrie.
L'essai a été réalisé en accord avec la deuxième déclaration d'Helsinki et les recommandations de bonnes pratiques cliniques de l'Union Européenne. L'essai a été dirigé par un comité directeur et le comité d'éthique de chaque centre ou région participant a approuvé le

Téléchargé sur prescrire.org le 05/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 26 : **Primum non nocere**

sified deaths as due to cardiovascular or noncardiovascular causes, with deaths from cardiovascular causes further classified as sudden death or death due to arrhythmia, or death due to other cardiovascular causes. This committee classified all hospitalizations as either cardiovascular (subclassified as due to worsening of heart failure or not) or noncardiovascular. The study was designed by the steering committee (see the Appendix) in collaboration with the sponsor. Data management and statistical analyses were performed by the sponsor.
(…)

END POINTS
The primary end point was death from any cause or hospitalization for worsening heart failure. Secondary end points included death from all causes, hospitalization for cardiovascular causes, hospitalization for worsening heart failure, occurrence of atrial fibrillation or flutter, death from arrhythmia, or sudden death. (…)

SAFETY MONITORING AND EARLY TERMINATION OF STUDY
An independent data and safety monitoring board reviewed the results of the trial on a regular basis, with two yearly meetings planned. The trial was originally scheduled to last for 2 years, and each patient was to be treated with dronedarone or matching placebo for a minimum of 12 months. However, 7 months after the first patient was assigned to a study group, enrollment and study treatment were discontinued for safety reasons on the recommendation of the data and safety monitoring board because of an increased number of deaths among patients who were assigned to the active treatment as compared with those assigned to the placebo group. Mortality was the primary safety measure considered by the board, and termination of the trial for safety reasons was prespecified at a nominal P value of <0.05 for the difference in mortality between the two study groups. Findings with respect to this excess mortality were available at the first meeting of the data and safety monitoring board, in early January 2003, and also in late January 2003, when additional data became available. After discontinuation of the study treatment, all patients were followed for an additional 6 months, during which both they and the investigators remained unaware of the original treatment assignment.

protocole. Un comité des événements critiques travaillant sans connaître le traitement alloué a classé les décès selon qu'ils étaient dus à une cause cardiovasculaire ou non cardiovasculaire, les décès de cause cardiovasculaire étant ensuite classés en mort subite ou décès dû à une arythmie ou décès d'autre cause cardiovasculaire. Ce comité a classé toutes les hospitalisations soit comme étant de causes cardiovasculaires (subdivisées en conséquences d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou non) soit de cause non cardiovasculaire. L'essai a été conçu par le comité directeur (voir l'appendice) en collaboration avec le financeur. Le traitement des données et les analyses statistiques ont été assurés par le financeur.
(…)

CRITÈRES D'ÉVALUATION
Le critère d'évaluation principal a été le décès quelle qu'en soit la cause ou l'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. Les critères d'évaluation secondaires ont été les décès quelle qu'en soit la cause, les hospitalisations pour cause cardiovasculaire, les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, la survenue d'une fibrillation auriculaire ou d'un flutter, les décès dus à une arythmie, ou les morts subites. (…)

SUIVI DES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES ET ARRÊT PRÉMATURÉ DE L'ESSAI
Un comité indépendant de surveillance des données et des évènements indésirables a analysé les résultats de l'essai de manière régulière, avec deux réunions annuelles programmées. L'essai était initialement programmé pour durer 2 ans, et chaque patient devait être traité par dronédarone ou placebo durant un minimum de 12 mois. Cependant, 7 mois après la randomisation du premier patient, les inclusions et les traitements de l'essai ont été arrêtés pour des raisons de sécurité sur la recommandation du comité de suivi des données et de la sécurité, en raison d'un nombre accru de décès parmi les patients assignés au traitement actif par comparaison à ceux assignés au groupe placebo. La mortalité était le critère principal de sécurité pris en compte par le comité, et l'arrêt de l'essai pour raison de sécurité était prévu pour une valeur de p < 0,05 pour la différence de mortalité entre les deux groupes de l'essai. Les résultats concernant cet excès de mortalité étaient disponibles lors de la première réunion du comité de surveillance des données et des évènements indésirables début janvier 2003, et également fin janvier 2003 quand des données supplémentaires sont devenues disponibles. Après arrêt du traitement de l'essai, tous les patients ont été suivis durant 6 mois de plus, durant lesquels à la fois eux-mêmes et les investigateurs sont demeurés ignorants de l'attribution originale des traitements.

Téléchargé sur prescrire.org le 05/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 26 : **Primum non nocere**

STATISTICAL ANALYSIS

A sample size of 1000 patients had been planned on the basis of an expected event rate of 50% in the placebo group, a relative reduction in the event rate of 20% in the dronedarone group, a two-sided type 2 error of 5%, and a power of 90%. The times to various events were analyzed with the use of a two-sided log-rank test, and the Kaplan-Meier method was used to construct life-table plots.

(…)

RESULTS

STUDY CONDUCT

The study began on June 12, 2002. In January 2003, the data and safety monitoring board recommended that the trial be terminated for safety reasons, owing to an excess of deaths in the dronedarone group. The steering committee followed the advice of the data and safety monitoring board and terminated the trial on January 16, 2003, 7 months after the study began. Follow-up was continued until at least 6 months after withdrawal of the study drug.

(…)

ALL-CAUSE MORTALITY

A total of 37 patients, 25 in the dronedarone group and 12 in the placebo group, died during the double-blind, randomized study period (hazard ratio in the dronedarone group, 2.13; 95% confidence interval [CI], 1.07 to 4.25; P=0.03); few patients reached 180 days of follow-up, so the small number of events at this time resulted in large steps in the Kaplan-Meier curves (e.g., the death of 1 patient resulted in a change in mortality of nearly 10%). The number of deaths that were attributed to arrhythmia or sudden death did not differ significantly between the two groups (10 in the dronedarone group and 6 in the placebo group). A total of 10 patients in the dronedarone group had worsening heart failure when they died, as compared with 2 patients in the placebo group. After an additional 6 months without study treatment, 42 patients in the dronedarone group (13.5%) and 39 patients in the placebo group (12.3%) had died (hazard ratio, 1.13; 95% CI, 0.73 to 1.74; P=0.60).

(…)

PRIMARY COMPOSITE END POINT

The primary combined end point of all-cause mortality or hospitalization for worsening heart failure was not significantly different between the two groups; there were 53 events in the dronedarone group (crude estimate, 17.1%) and 40 events in the placebo group (crude esti-

ANALYSE STATISTIQUE

Un échantillon de 1 000 patients avait été prévu sur la base d'un taux d'événement attendu de 50 % dans le groupe placebo, d'une réduction relative de 20 % du risque de cet événement dans le groupe dronédarone, d'une erreur de type 2 bilatérale de 5 % et d'une puissance de 90 %. Les délais de survenue des divers événements ont été analysés en utilisant le test log-rank bilatéral et la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour construire les courbes de survie.

(…)

RÉSULTATS

CONDUITE DE L'ESSAI

L'essai a débuté le 12 juin 2002. En janvier 2003, le comité de surveillance des données et des évènements indésirables a recommandé l'arrêt de l'essai pour des raisons de sécurité, étant donné l'excès de mortalité dans le groupe dronédarone. Le comité directeur a suivi l'avis du comité de surveillance des données et des évènements indésirables et a arrêté l'essai le 16 janvier 2003, 7 mois après le début de l'essai. Le suivi s'est poursuivi au moins 6 mois après l'arrêt du traitement de l'essai.

(…)

MORTALITÉ TOUTES CAUSES CONFONDUES

Un total de 37 patients, 25 dans le groupe dronédarone et 12 dans le groupe placebo, sont décédés durant la période en double aveugle de l'essai randomisé (risque relatif dans le groupe dronédarone : 2,13 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,07 à 4,25 ; p = 0,03) ; peu de patients ont atteint les 180 jours de suivi, donc le faible nombre d'évènements survenant à ce moment a eu pour conséquence de grandes marches dans les courbes de Kaplan-Meier (en d'autres termes, le décès de 1 patient provoquait un changement de presque 10 % de la mortalité). Le nombre de décès attribués à une arythmie ou à une mort subite n'a pas été significativement différent entre les deux groupes (10 dans le groupe dronédarone et 6 dans le groupe placebo). 10 patients au total dans le groupe dronédarone avaient une aggravation de leur insuffisance cardiaque lors de leur décès, comparativement à 2 patients dans le groupe placebo. Après 6 mois supplémentaires sans recevoir les médicaments étudiés, 42 patients dans le groupe dronédarone (13,5 %) et 39 patients dans le groupe placebo (12,3 %) étaient décédés (risque relatif 1,13 ; IC 95 % : 0,73 à 1,74 ; p = 0,60).

(…)

CRITÈRE COMBINÉ PRINCIPAL

Le critère combiné principal mortalité toutes causes confondues ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque n'a pas été statistiquement différent entre les deux groupes ; il y a eu 53 événements dans le groupe dronédarone (estimation brute 17,1 %)

Téléchargé sur prescrire.org le 05/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 26 : **Primum non nocere**

mate, 12.6%) (hazard ratio in the dronedarone group, 1.38; 95% CI, 0.92 to 2.09; P=0.12). After an additional 6 months of follow-up after treatment with the study drug was discontinued, 74 patients in the dronedarone group (23.9%) and 72 patients in the placebo group (22.7%) had reached the primary end point (hazard ratio, 1.09; 95% CI, 0.79 to 1.51; P=0.60).
(…) »

1- Køber L et coll. "Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure" *N Engl J Med* 2008 ; **358** : 2678-2687.

et 40 événements dans le groupe placebo (estimation brute 12,6 %) (risque relatif dans le groupe dronédarone : 1,38 ; IC 95 % : 0,92 à 2,09 ; p = 0,12). Après 6 mois supplémentaires de suivi après arrêt du traitement, 74 patients dans le groupe dronédarone (23,9 %) et 72 patients dans le groupe placebo (22,7 %) ont atteint le critère primaire d'efficacité (risque relatif : 1,09 ; IC 95 % : 0,79 à 1,51 ; p = 0,60).
(…) »

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 05/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 26 : **Primum non nocere**

Questions

Question n° 1

Quelles caractéristiques devaient avoir les patients pour être inclus dans cet essai ?

Question n° 2

Est-il éthiquement justifié que le groupe témoin de cet essai ait été traité par placebo, et non par un autre antiarythmique de classe III ?

Question n° 3

Dans cet essai, quel est le critère d'évaluation principal ?

Question n° 4

Vu les résultats de l'analyse statistique sur le critère d'évaluation principal, est-il rigoureux de tirer des conclusions concernant la mortalité, qui est, dans cet essai, un critère d'évaluation secondaire ?

Question n° 5

Était-il méthodologiquement correct que certaines personnes aient accès aux données de mortalité dans chaque groupe et réalisent des comparaisons statistiques avant le terme prévu de l'essai ?

Question n° 6

Était-il justifié de surveiller les patients après l'arrêt de l'essai ?

Téléchargé sur prescrire.org le 05/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 26 : **Primum non nocere**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Pour être inclus dans cet essai, les patients devaient avoir 18 ans ou plus, être hospitalisés pour une insuffisance cardiaque, avoir déjà eu une dyspnée de stade III ou IV de la classification de la NYHA ou une dyspnée paroxystique nocturne au cours du mois précédant l'hospitalisation et avoir un indice de mobilité pariétale inférieur ou égal à 1,2 à l'échographie cardiaque.

Question n° 2

D'après l'introduction de cet article, il n'est pas démontré que les antiarythmiques de classe III réduisent l'incidence des morts subites en cas d'insuffisance cardiaque. Certains augmentent le risque de torsades de pointes et l'*amiodarone* a des effets indésirables non cardiaques graves. Il n'est donc pas établi que la balance bénéfices-risques des antiarythmiques de classe III soit favorable en cas d'insuffisance cardiaque. Le fait de participer à l'essai ne prive pas non plus les patients d'autres traitements justifiés dans leur cas. Dans cette situation, le fait d'être dans le groupe placebo n'entraîne pas de perte de chance pour les patients. L'utilisation du placebo dans cet essai est conforme à l'éthique.

Question n° 3

Dans cet essai, le critère d'évaluation principal est un critère combiné : décès quelle qu'en soit la cause ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Question n° 4

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour le critère d'évaluation principal. En toute rigueur, l'analyse statistique des critères secondaires d'évaluation n'autorise pas à tirer des conclusions mais seulement à émettre des hypothèses, qui devraient être vérifiées dans un essai spécifique. Il se trouve que l'hypothèse soulevée ici est celle de l'augmentation d'un effet indésirable majeur : la mort. Dans ce cas particulier, ce n'est pas la rigueur scientifique qui doit être mise en avant, mais le principe de précaution.

Question n° 5

Au plan méthodologique, il est correct, et même souhaitable, que certaines personnes aient accès aux données de mortalité dans chaque groupe et réalisent des comparaisons statistiques avant le terme prévu de l'essai. À condition qu'il s'agisse, comme ici, d'un comité indépendant qui ne communique pas les données ni les résultats de son analyse aux investigateurs, sauf si l'analyse de ces données justifie de modifier le protocole de l'essai ou de l'interrompre dans l'intérêt des patients.

Téléchargé sur prescrire.org le 05/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 26 : **Primum non nocere**

Question n° 6

Il était justifié de surveiller les patients après l'arrêt de l'essai. En effet, on ne peut exclure que les effets de la *dronédarone* persistent longtemps après son arrêt, ni que malgré la randomisation, les facteurs pronostiques autres que le médicament étudié soient répartis inégalement entre les 2 groupes. Le suivi après essai permet de mieux quantifier les effets de la *dronédarone*.

Téléchargé sur prescrire.org le 05/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 26 : **Primum non nocere**

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. Lorsqu'un soignant lit le compte rendu d'un essai, il a intérêt à se poser deux questions : dans quelle indication ? chez quels patients ? En d'autres termes : les patients inclus dans l'essai ont-ils la maladie à laquelle je dois faire face ? si oui, correspondent-il aux patients vus dans ma pratique ?
Ici, la présence d'une fibrillation auriculaire ou d'un antécédent de fibrillation auriculaire n'était pas un critère nécessaire pour être inclus dans cet essai. Les résultats ne s'appliquent donc pas à l'indication "prévention des récidives de fibrillation auriculaire". Par ailleurs, il s'agit de patients hospitalisés. Or, les résultats d'un essai réalisé chez des patients hospitalisés ne sont pas nécessairement extrapolables à l'ensemble des patients vus en soins de premiers recours, car les caractéristiques des patients hospitalisés diffèrent généralement des caractéristiques des patients traités en ambulatoire.

Commentaire de la Rédaction sur la question 2. Le fait d'être inclus dans un essai ne doit pas entraîner une perte de chance pour les malades, par exemple en étant privé des soins considérés comme le traitement de référence actuel. Ce n'est que dans le cas où il n'existe pas de traitement ayant une balance bénéfices-risques favorable pour la maladie considérée qu'il est éthique de recourir au placebo. Dans ce cas, il n'y a pas de perte de chance pour le malade.

Commentaires de la Rédaction sur les questions 3 et 4. Le choix des critères d'évaluation dans un essai est important et délicat. L'intérêt des firmes est de choisir un critère, tel qu'un critère combiné, qui facilite la mise en évidence d'une différence statistiquement significative entre les groupes. Pour les patients et les soignants, la science doit être au service des patients. Ce n'est donc pas une différence statistique qui importe, mais une différence cliniquement pertinente.
En partant du principe que le premier objectif des soins est de ne pas nuire, on est conduit à appliquer le principe de précaution en étant moins exigeant en termes de preuves statistiques quand il s'agit d'effets indésirables que lorsqu'il s'agit de démontrer l'efficacité.

Commentaires de la Rédaction sur les questions 5 et 6. Interrompre un essai dès qu'apparaît une différence statistiquement significative en faveur d'un des traitements comparés est habituellement une erreur méthodologique. Comme si l'on décidait d'interrompre une course ou de modifier ses règles parce que, à mi-course, le coureur en tête a tellement d'avance qu'il a peu de risque d'être rattrapé. Au plan méthodologique, l'interruption prématurée de l'essai n'est justifiée que si une analyse intermédiaire prévue a priori apporte une réponse sans ambiguïté à la question posée initialement, selon des critères déterminés avant le début de l'essai. Au plan éthique, l'interruption d'un essai avant son terme est justifiée s'il apparaît une différence statistiquement significative de mortalité toutes causes confondues en faveur de l'un des traitements comparés, ce qui était le cas ici.
Pour concilier les exigences éthiques et méthodologiques, il est souhaitable de prévoir, avant la mise en route de l'essai, des analyses intermédiaires portant au minimum sur la mortalité et de définir les critères qui feraient interrompre l'essai. L'existence d'un comité de surveillance chargé de ces analyses, indépendant des autres investigateurs, est un critère supplémentaire de qualité. Par ailleurs, le suivi après essai a pour objectif de limiter la perte d'information due à l'arrêt prématuré de l'essai.

Téléchargé sur prescrire.org le 05/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Cela étant, on peut regretter que le compte rendu n'ait été publié qu'en 2008 alors que l'essai a été interrompu début 2003 et que les patients ont été suivis 6 mois après cet arrêt.

NB : un autre exemple d'arrêt prématuré d'un essai fait l'objet de l'exercice n° 10 des *Lectures critiques Prescrire*.

Pour aller plus loin

- Prescrire Rédaction "Comment évaluer le niveau de risque d'un traitement pour un patient donné ?" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (305) : 235-236.
- Prescrire Rédaction "Gamberges - remue-méninges : c'est pas prouvé ! Et alors ?" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (307) : 324.
- Prescrire Rédaction "Concepts et méthodes. Évaluer les risques d'un traitement : prendre en compte les données cliniques, la pharmacologie, et les particularités du patient" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (312) : 778-780.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 3,4,10,13,16,17.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 05/05/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement